

**DE967120**

**Patent number:** DE967120  
**Publication date:** 1957-10-03  
**Inventor:** BECKER WILLI  
**Applicant:** ARTHUR PFEIFFER FA  
**Classification:**  
- **International:** **A61L2/02; F26B5/06; A61L2/02; F26B5/04;**  
- **european:** A61L2/02; F26B5/06  
**Application number:** DE1952P008596 19521030  
**Priority number(s):** DE1952P008596 19521030

[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE967120

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide



AUSGEGEBEN AM  
3. OKTOBER 1957

DEUTSCHES PATENTAMT

# PATENTSCHRIFT

Nr. 967 120

KLASSE 30h GRUPPE 204

INTERNAT. KLASSE A 61k

P 8596 IVa/30h

Willi Becker, Ehringshausen  
ist als Erfinder genannt worden

Fa. Arthur Pfeiffer, Wetzlar

## Gefriertrocknungsverfahren

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 30. Oktober 1952 an

Patentanmeldung bekanntgemacht am 18. Mai 1955

Patenterteilung bekanntgemacht am 19. September 1957

Die Gefriertrocknung dient unter anderem be-  
kanntlich der Konservierung empfindlicher, flüssiger  
pharmazeutischer und biologischer Präparate. Die  
Haltbarkeit über längere Zeit und die leichte Lös-  
lichkeit kurz vor dem Gebrauch sind um so besser,  
je schneller das Einfrieren — dies gilt besonders  
für Bakterienkulturen — und je gründlicher das  
Trocknen in dem gefrorenen Zustand unter Vakuum  
erfolgte. Hinzu kommt die Forderung nach mög-  
lichst weitgehender Sterilität, d. h., der Zutritt  
fremder Keime, beispielsweise von Bakterien, zum  
Präparat muß während der ganzen Dauer der Ver-  
arbeitung und Lagerung verhindert werden. Ein  
weiteres Merkmal für die betrachteten Präparate  
ist die mögliche genaue Dosierung bei dem Abfüllen  
kleinerer Mengen in Fläschchen oder Ampullen be-  
reits vor der Haltbarmachung durch die Gefrier-

trocknung und somit bei industrieller Produktion  
die Verarbeitung größerer Stückzahlen.

Bisher wurde die Gefriertrocknung bei der indus-  
triellen Produktion einerseits im Fließverfahren  
mit Walzen- oder Bandtrocknern durchgeführt, wo-  
bei z. B. eine Gutschüttung durch drehtorartige  
Schleusen in das Vakuum hinein- bzw. wieder her-  
ausgebracht oder eine flüssige Lösung versprüht  
wurde, andererseits wurde satzweise gearbeitet.  
Insbesondere wurde bei der Herstellung pharma-  
zeutischer Präparate in der Weise verfahren, daß  
ein Satz Fläschchen oder Ampullen, z. B. 100 oder  
1000 Stück, nacheinander abgefüllt, danach gleich-  
zeitig eingefroren, getrocknet und der Anlage zum  
Zwecke des Verschließens entnommen wurden. Die  
verschiedenen in Gebrauch befindlichen Gefrier-  
trockenanlagen unterscheiden sich noch durch die

Art des Einfrierens. Es ist allgemein bekannt, daß die Trockenzeit wesentlich von der Größe der Oberfläche des vereisten Gutes im Fläschchen abhängt. Da die abgefüllte Präparatmenge meist nur ein Drittel oder weniger des Fläschcheninhaltes beträgt, ist es zwecks Vergrößerung der Trockenoberfläche als vorteilhaft bekannt, das Einfrieren in schräger bis horizontaler Lage liegend oder bei langsamer Rotation um eine annähernd horizontale Achse erfolgen zu lassen. Dieses Einfrieren wird in einem gewöhnlichen Kühlschrank oder -raum ohne Anwendung von Vakuum durchgeführt.

Bei einer weiteren bekannten Ausführung einer Gefriertrockenanlage erfolgt eine schnelle Rotation des Fläschchensatzes um eine gemeinsame senkrechte Achse, wobei das Gut einseitig an der Fläschchenwand im Vakuum aufrührt. Bei diesem Verfahren ist die Anwendung von Vakuum zur Abkürzung der Einfrierzeit infolge Verdunstungskälte möglich, da durch die Zentrifugalkraft das sonst eintretende Aufschäumen und damit ein Verlust des Präparates verhindert wird. Es ergibt aber bei großem mechanischem Aufwand und begrenzter Stückzahl nicht die kürzeste mögliche Trockenzeit, wogegen das weiter oben erwähnte Einfrieren unter langsamer Rotation um eine nahezu horizontale Achse in einem Kühlschrank und bei Atmosphärendruck zwar eine lange Einfrierzeit, aber die denkbar kürzeste Trockenzeit aufweist.

Die bekannten Gefriertrocknungsverfahren haben gemeinsam folgende Nachteile:

Die zur Beschickung der Anlage erforderlichen, beispielsweise 100 oder 1000 Fläschchen müssen sämtlich erst gefüllt sein, bevor sie zum Einfrieren gebracht werden. Inzwischen besteht die Gefahr der Verunreinigung der offenen Fläschchen. Das gleiche Gefahrenmoment wiederholt sich bei der Entnahme nach der Trocknung und gegebenenfalls beim Umsetzen aus der Kühlruhe in die Vakuumtrockenkammer, wobei die Fläschchen außerdem Gefahr laufen, wieder teilweise aufzutauen. Die Anwendung von den Fläschcheninhalt vor Infektion schützenden Zellstoffstopfen oder anderen Abdeckungen führt zu weiteren Verzögerungen, so daß man auf sie verzichten muß.

Der Erfindungsgedanke beruht auf der Erkenntnis, daß die Durchsatzleistung der bisher bekannten Gefriertrocknungsverfahren nicht mehr durch Vergrößerung der Anlagen gesteigert werden kann, ohne gleichzeitig die Güte der Präparate zu gefährden. Der wesentliche technische Fortschritt besteht darin, daß erfindungsgemäß die Fläschchen oder Ampullen nicht in großer Zahl satzweise, sondern kontinuierlich einzeln bzw. gruppenweise der Gefriertrocknungsanlage übergeben und am Schluß fertig getrocknet wieder ebenso entnommen werden können. Die Verweilzeit jeden Fläschchens in der Anlage ist so bemessen, daß das Präparat den gewünschten Trocknungsgrad erreicht. Das Einfrieren erfolgt in an sich bekannter Weise unter schneller Rotation um die Fläschchenachse und im Vakuum, wodurch wesentlich kürzere Einfrier- und Trockenzeiten erreicht werden, als es bisher bei

Produktionsanlagen möglich war. Dadurch wird die Güte des Präparates aus der Serienfertigung auf den denkbar höchsten Stand gebracht, wie er bisher nur laboratoriumsmäßig an Einzelstücken vielleicht schon möglich war.

An einem Ausführungsbeispiel sei das Gefriertrocknungsverfahren nach der Erfindung noch einmal veranschaulicht (in der Zeichnung bedeutet V.P. die Verbindung mit geeigneten Vakuum-pumpen).

Die Fläschchen oder Ampullen 1 werden einzeln auf einem laufenden Band 2 von der Füllung kommend je in eine Leitkapsel 3 gesteckt. In dieser Leitkapsel befindet sich eine Aufnahme für das Fläschchen, die nach dem Bestücken mit dem Fläschchen in rasche Rotation 4 versetzt wird. Danach durchwandert die Leitkapsel mit der rasch rotierenden, das Fläschchen enthaltenden Aufnahmevorrichtung eine oder mehrere Vakuum-schleusen 5 und gelangt in die unter Hochvakuum stehende Einfrierkammer 6. Hier verdampft ein Teil des Wassers, und die Substanz in dem Fläschchen gefriert durch den Wärmetransport. Zur Kondensation des frei werdenden Dampfes ist in der Einfrierkammer ein entsprechend bemessener Tiefkühlkondensator 7 untergebracht. Innerhalb von beispielsweise 10 Sekunden ist die Substanz eines 10-cm<sup>3</sup>-Fläschchens bereits gefroren. In der Einfrierkammer können sich gleichzeitig mehrere mit Fläschchen bestückte Leitkapseln befinden, so daß beispielsweise alle 2 Sekunden eine neue Leitkapsel mit Fläschchen eingeschleust wird. Nach einer Verweilzeit von 10 bis 20 Sekunden wird das Fläschchen aus der Leitkapsel gelöst und wandert durch Schleusen 8 in die evakuierte Trockenkammer 9. Die Leitkapsel wird zurückgeschleust und kann wieder vom laufenden Band 2 ein neues Fläschchen aufnehmen. In der Trockenkammer durchlaufen die Fläschchen in gefrorenem Zustand langsam eine lange, geheizte Bahn 10, wobei die Geschwindigkeit so gewählt ist, daß die Fläschchen erst nach beendeter Vortrocknung das Ende der Bahn erreichen.

Die bei der Vortrocknung anfallenden großen Wasserdampfmenngen werden von Tiefkühlkondensatoren 11 aufgenommen, deren wirksame Oberfläche sich nahe bei den Fläschchenöffnungen befindet. Zwischendurch passieren die Fläschchen Meßstellen, an welchen laufend die Temperaturen der Fläschchen gemessen werden können. Das Ansteigen der Temperatur zeigt das Ende der Vortrocknung an. Von dieser Bahn 10 werden die Fläschchen in eine weitere Kammer 12 geschleust, in der ein für die Nach Trocknung erforderliches hohes Vakuum aufrechterhalten wird, Auch hier sind Bahnlänge und Fläschchengeschwindigkeit so bemessen, daß erst nach beendeter Feintrocknung das Fläschchen das Ende der Bahn erreicht. Nun durchwandern die Fläschchen eine oder mehrere Schleusen 13, wobei sie in bekannter Weise entweder unter Vakuum verschlossen oder mit einem inaktiven Gas, z. B. Stickstoff, gefüllt und dann verschlossen werden. Erst dann treten die Fläschchen durch die letzte Schleuse 14 ins Freie.

Die Fläschchen sind jetzt verschlossen und können ohne Gefahr für den Inhalt etikettiert und verpackt werden. Es ist somit nicht erforderlich, daß die Fläschchen nach dem Füllvorgang bis zum Ver-  
 5 schluß von Menschenhand berührt werden.

#### PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zum kontinuierlichen Gefrier-  
 trocknen vorzugsweise wäßriger Lösungen oder  
 10 Aufschwemmungen von Arzneimitteln unter  
 Vakuum in Fläschchen oder Ampullen, dadurch  
 gekennzeichnet, daß man im Fließverfahren die  
 in Leitkapseln befindlichen Fläschchen oder  
 15 Ampullen einzeln oder gruppenweise in an sich  
 bekannter Weise in schnelle Rotation um ihre  
 vertikale Achse versetzt, dann durch Schleusen-  
 tore, die mit den Leitkapseln zusammen die Ab-  
 dichtung der evakuierten Räume gegen die  
 20 Atmosphäre bewirken, der unter Hochvakuum  
 stehenden Gefrierkammer zuführt, nach dem  
 Gefrieren des Gutes die Leitkapseln entfernt,  
 die Fläschchen oder Ampullen ohne Unter-

brechung des Vakuums über ein Schleusentor in  
 die Vakuumtrockenkammer bringt und die leeren  
 Leitkapseln durch ein eigenes Schleusentor  
 aus der Gefrierkammer herausführt. 25

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch ge-  
 kennzeichnet, daß der Einfriervorgang in einer  
 Zeit von weniger als 1 Minute durchgeführt  
 wird. 30

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch  
 gekennzeichnet, daß die Trocknungsdauer durch  
 geeignete Bemessung des in der oder den  
 Trockenkammern zurückzulegenden Weges be-  
 stimmt wird. 35

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch  
 gekennzeichnet, daß die Fläschchen oder Am-  
 pullen im Anschluß an die Trocknung im Va-  
 kuum oder unter einem Füllgas verschlossen  
 werden. 40

In Betracht gezogene Druckschriften:  
 USA.-Patentschriften Nr. 2 515 098, 2 528 476;  
 Ullmann, Enzyklopädie der technischen Che-  
 mie, Bd. I, 1951, S. 561. 45

Hierzu 1 Blatt Zeichnungen





